

## О Б З О Р Ы ФИЗИКА АТОМНОГО ЯДРА И ЭЛЕМЕНТАРНЫХ ЧАСТИЦ

### Развитие флэш–терапии для лечения онкологических заболеваний

Е. Н. Лыкова,<sup>a</sup> А. П. Черняев,<sup>b</sup> С. К. Коротких<sup>c</sup>

*Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова,  
физический факультет, кафедра физики ускорителей и радиационной медицины  
Россия, 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 2*

Поступила в редакцию 29.09.2021, после доработки 08.11.2021, принята к публикации 16.11.2021.

В данной работе представлен обзор выполненных к настоящему времени экспериментов и расчетов по исследованию нового метода лучевого лечения — флэш–терапии. Этот метод предполагает увеличение средней мощности дозы до 40 Гр/с и выше, при этом обеспечивается лучшее сохранение нормальных тканей по сравнению с классической лучевой терапией. В статье проанализированы результаты современных исследований по флэш–терапии на пучках протонов, электронов и тормозных фотонов. Описаны технические проблемы получения высокой мощности дозы для флэш–терапии и предполагаемые методы их решения. Метод флэш–терапии на разных пучках частиц представляется достаточно оригинальным и, возможно, имеющим практический выход в будущем. Однако много вопросов остается неясными для того, чтобы активно применять этот метод для лечения пациентов.

*Ключевые слова:* флэш–терапия на пучках протонов, электронов, фотонов, лучевая терапия, ядерно–физические методы в медицине.

УДК: 53.06, 53.09, PACS: 87.53.Tf, 87.53.bd, 87.53.Da.

#### ВВЕДЕНИЕ

Лучевая терапия в последние десятилетия стала одним из основных и эффективных методов лечения онкологических заболеваний, а медицинские линейные ускорители — наиболее распространенными установками в лучевой терапии (их более 13 тысяч). На них достигнута точность и величина передаваемой дозы соответственно 1 мм и 0.01 Гр/с. Однако лечение резистентных опухолей при этом все-таки сопровождается осложнениями в близлежащих здоровых тканях.

Последние десятилетия одним из важных направлений исследований радиационной физики и радиационной биологии является исследование величины терапевтического интервала<sup>1</sup>. Оказывается, что этот интервал зависит от типа частиц, их энергии и интенсивности. Физики и радиобиологи ищут способы увеличения этого интервала для более надежного сохранения здоровых тканей.

В пределах терапевтического интервала передача дозы патологическому очагу может осуществляться несколькими способами. В первом классическом случае лучевой терапии на пучках тормозных фотонов доза делится на фракции, а общая доза за весь курс лечения составляет 60–80 Гр. При такой дозе происходит эффективное восстановление здоровых тканей. Во втором случае стереотаксической хирургии уменьшают облучаемый объем тканей и повышают точность попадания в него пучка частиц. Так, на киберноже в одном сеансе может передаваться до

80 Гр. Рост величины передаваемой дозы в одном сеансе происходит в результате облучения мишени с большого числа направлений.

В 2014 г. физиками был предложен такой новый метод радиотерапии, получивший название флэш–терапия<sup>2</sup>. На порядки величины сокращается время облучения (до  $10^{-6}$  –  $10^{-2}$  с), а средняя мощность дозы превышает 40 Гр/с. Это достигается за счет таких физических параметров как частота и длительность импульсов. Предполагается, что использование очень коротких импульсов (1–10 нс) высокой интенсивности позволит увеличить терапевтический интервал. Так, например, в одном обычном импульсе пучка доставляется доза  $2.8 \times 10^{-4}$  Гр, а в одном флэш–импульсе — 10 Гр. При этом 1 кг ткани для обычных и флэш–облучений передаются энергии соответственно  $1.75 \times 10^{15}$  эВ и  $6.2 \times 10^{19}$  эВ.

В октябре 2018 г. был создан Флэш–консорциум FlashForward, в который вошли 14 онкологических центров [2] (в настоящее время в консорциум входят 25 организаций из США, Швейцарии, Дании, Норвегии, Китая, Нидерландов, Сингапура, России, Великобритании). Цель его создания — согласование алгоритмов доклинических исследований, разработки технических решений и обмена результатами исследований, которые позволят начать клиническую практику использования метода.

Ученые развивают три направления флэш–терапии: на пучках электронов, фотонов и протонов [3–6]. Исследования показывали [7–11], что применение этого метода для всех трех типов частиц уменьшает разрушительное воздействие на здоровые

<sup>a</sup> E-mail: [iv-kate@yandex.ru](mailto:iv-kate@yandex.ru)

<sup>b</sup> E-mail: [a.p.chernyaev@yandex.ru](mailto:a.p.chernyaev@yandex.ru)

<sup>c</sup> E-mail: [sonya12k34@mail.ru](mailto:sonya12k34@mail.ru)

<sup>1</sup> Под терапевтическим интервалом понимают разницу в величине доз, при которой погибают онкологические и нормальные клетки.

<sup>2</sup> Впервые это открытие было сделано в 2014 г. и подтверждено в нескольких последующих экспериментах для разных типов тканей [1].

ткани, лишь незначительно снижая контроль над опухолью.

Впервые снижение интоксикации нормальных тканей было описано еще в семидесятых годах на примере интоксикации кожи и кишечника мышей [12, 13]. Различие эффекта между опухолью и нормальными тканями, вызванного флэш-терапией, было исследовано и подтверждено в различных математических моделях, оценивающих вероятности осложнений в нормальных тканях и контроля над опухолью, протестированных в Орсе [1], Лозанне [8, 14], Гренобле [15] и Стэнфорде [16].

На это указывают и результаты многих экспериментальных исследований [1, 3–10, 14, 17, 18]. В них приходят к заключению, что выполняется одна из основополагающих задач лучевой терапии — полноценное восстановление нормальных тканей после воздействия ионизирующего излучения, причем эффективнее, чем в классической лучевой терапии. При этом эффективнее подавляются ткани патологического очага.

Для получения столь высоких мощностей пучков протонов, электронов и фотонов на медицинских ускорителях физики столкнулись с рядом серьезных технических проблем. При использовании в этих целях пучков протонов серьезной проблемой оказалась регулировка энергии протонов на выходе ускорителя в миллисекундном интервале. Другая проблема — скорость сканирования «карандашного пучка» по облучаемому объему. При флэш-терапии сканирование должно осуществляться на два порядка быстрее существующего в классическом случае при соответствующих доработках точности доставки дозы и скорости дозиметрии. Использование во флэш-терапии пучков электронов осложняется тем, что ионизационные камеры «захлебываются» и не успевают регистрировать события при таких высоких дозах. То есть необходимо другое дозиметрическое оборудование.

В связи со сказанным, целью настоящего обзора является анализ результатов выполненных к настоящему времени экспериментальных исследований, определение положительных эффектов для разных направлений флэш-терапии, а также систематизация остающихся проблем.

## 1. ФИЗИКА ФЛЭШ-ТЕРАПИИ

Физический смысл флэш-терапии заключается в следующем. Доза биологическому объекту (например, белковой молекуле) передается за разное время в зависимости от тока заряженных частиц в ускорителе. Ток может быть импульсным или непрерывным. В современных линейных ускорителях электронов с ярким пучком он может достигать 400 мА в импульсе, на ускорителях протонов — 800 нА.

Мощность или градиент дозы в линейном ускорителе зависит длины импульса. Например, при длине импульса 10 мкс и энергии 10 МэВ можно получить от  $10^2$  до  $10^7$  Гр/с и выше. С уменьшением длины импульса и ростом тока пучка мощность дозы будет расти. При диаметре пучка 2 мм и длине объекта

1 см она составит

$$P = \frac{N E_e}{M \Delta t} = \frac{6000 \times 10 \text{ МэВ}}{3 \times 10^{-5} \text{ кг} \times 10^{-5} \text{ с}} = 5 \times 10^7 \text{ Гр/с},$$

где  $P$  — мощность дозы,  $N$  — количество частиц,  $E_e$  — начальная энергия электронов,  $M$  — масса облучаемого объекта,  $\Delta t$  — облучения.

На ускорителях протонов пучок можно считать непрерывным. Протоны много тяжелее электронов, и поэтому линейная передача энергии для них в районе пика Брэгга достигает 100 кэВ/мкм. В результате мощность дозы протонов оказывается не ниже, чем у электронов. К тому же дополнительный вклад в величину поглощенной дозы дают вторичные электроны и продукты ядерных реакций.

Другой физический фактор флэш-терапии в том, что физическая и физико-химическая стадии протекают быстро соответственно за  $10^{-16}$  —  $10^{-14}$  с и  $10^{-14}$  —  $10^{-11}$  с. Биохимическая стадия поглощения энергии ( $10^{-10}$  —  $10^{-6}$  с) приводит к образованию атомарного и молекулярного кислорода  $O_2$ , которого в опухолевых клетках существенно больше. Под действием кислорода опухолевые клетки «сгорают», а нормальные восстанавливаются. При этом терапевтический интервал возрастает. Это приблизительное объяснение механизма флэш-терапии с физической точки зрения. В нем многое пока еще остается неясным, но интересным для исследования.

Как уже отмечалось, развивается три направления флэш-терапии: на пучках электронов, фотонов и протонов.

Ранние исследования, проведенные в области очень высоких и сверхвысоких доз облучения, были проведены в условиях *in vitro*, прежде всего из-за технических трудностей с доставкой таких доз с размерами поля, достаточно большими для облучения животных. Исследования *in vitro* проводились с использованием современных и продвинутых методов, таких как лазерные ускорительные системы [11] или электроны с энергией 6 и 9 МэВ [17]. Результаты исследований *in vitro* не показали никакого значимого дифференциального эффекта между очень высокими и обычными дозами.

С другой стороны, эксперименты *in vivo* [1, 14, 18] показали существенные различия при изменении мощности дозы (и особенно продолжительности доставки); однократное облучение грудной клетки мышей короткими импульсами электронов с энергией 4.5 МэВ при мощности дозы выше 40 Гр/с показало, что флэш-облучение было менее токсичным с точки зрения индуцированного легочного фиброза, но было столь же эффективным, как и обычное дозированное облучение для ингибирования роста опухоли [1, 18]. Наблюдалось до 30% снижение фиброза легких, а также снижение частоты дерматитов и улучшение общей выживаемости у мышей, получавших флэш-терапию по сравнению с традиционной методикой лечения. Это снижение интоксикации нормальных тканей, как уже было сказано, было впервые описано в семидесятых годах на примере интоксикации кожи и кишечника мышей [12, 13]. Позже Henry и др. подтвердили снижение интоксикации нормальных тканей [19], используя пучок электронов 10 МэВ

при 50 импульсах в секунду и мощности дозы в пределах импульса выше 105 Гр/с, что значительно уменьшило некроз хвоста мышей, по сравнению с аналогичными дозами, полученными при гораздо более низких мощностях дозы (103 Гр/с).

Потребовалось более трех десятилетий, чтобы это явление было «вновь открыто» в 2014 г. группой с Винсентом Фаводоном и Мари Катрин Возенин. Действительно, в дополнение к уникальному сохранению нормальных тканей с помощью флэш-терапии был отмечен значительный дифференциальный эффект между опухолями и нормальными тканями, поскольку флэш-терапия вызывала аналогичное воздействие на опухолевые клетки по сравнению с обычной ЛТ при тех же дозах для опухолей легких, груди, головы и шеи мышей. Кроме того, была показана возможность увеличения дозы с помощью флэш-терапии без увеличения воздействия на легочную ткань [1].

Первым важным наблюдением, говорящим в пользу клинического внедрения, является согласованность доклинических результатов экспериментов по четырем видам животных, то есть данио-рыбкам, мышам, мини-свиньям и кошкам, показывающая, что флэш-терапия значительно снижает побочные эффекты в нормальных тканях по сравнению с обычной ЛТ. У эмбрионов данио-рыбок возникновение побочных эффектов, таких как аномалия развития позвоночника при облучении флэш-терапией, наблюдалось значительно реже, чем при использовании ЛТ совместно с препаратом Амифостин<sup>3</sup> [20]. Что касается мышей, то все критические органы, включая кожу, легкие, кишечник и мозг, оказались лучше сохранены при флэш-терапии по сравнению с обычной ЛТ.

Вторым наблюдением, говорящим в пользу клинического внедрения, является сокращение побочных эффектов, связанных с облучением флэш-терапией, в сравнении с традиционной ЛТ. Наиболее релевантный результат получен в эксперименте, сравнивающим обычную ЛТ и флэш-терапию при облучении кожи мини-свиньи [8]. Однократное облучение дозами от 22 Гр до 34 Гр осуществлялось с помощью аппликатора диаметром 2,6 см одному и тому же животному. Некроз кожи через 9 месяцев после облучения дозой в 25 Гр при обычной ЛТ не наблюдался. Такой же результат получен при облучении дозой в 34 Гр при флэш-терапии. Этот результат позволяет предположить, что модифицирующий фактор дозы для флэш-терапии составляет по меньшей мере 1.36 по сравнению с дозой, доставленной обычным способом [8]. Также было показано, что никаких поздних изменений в зонах облучения через 28 месяцев после флэш-облучения не наблюдалось и макроскопически кожа выглядела нормальной.

Harrington [7] в своей работе исследовал влияние флэш-терапии на большую площадь облучения. С помощью флэш-терапии осуществлялось облу-

чение кожи мини-свиньи площадью  $8 \times 8 \text{ см}^2$  дозой в 31 Гр. Эта доза приводила к временным поверхностным язвам в месте облучения (через 5–7 месяцев после облучения). Полное заживление поражений происходило через 7.5 месяцев после ЛТ, а отсутствие дальнейших местных кожных реакций — через 11 месяцев после облучения. Поскольку известно, что свиная и человеческая кожа физиологически очень близки, эти результаты позволяют предположить, что флэш-эффект может сохраняться после воздействия очень высокой разовой дозы облучения, даже на большой площади. Эта лучшая переносимость нормальными тканями по сравнению с обычной ЛТ подводит к мысли, что могут быть использованы более высокие лечебные дозы флэш-терапии, что дало бы возможность разрешить некоторые клинические проблемы с радиорезистентными опухолями.

Продолжаются дальнейшие исследования, оценивающие сопутствующее влияние площади облучения и мощности дозы. Кроме того, было проведено ветеринарное клиническое исследование у кошек с местно-локализованной плоскоклеточной карциномой мочки носа для оценки эффекта флэш-терапии с использованием однократных доз облучения в диапазоне от 25 до 41 Гр. Отмечается, что при максимальной использованной в эксперименте дозе в 41 Гр, у кошек не наблюдалось сильных побочных эффектов от проведенного лечения. Это подтверждает возможность увеличения максимальной дозы облучения. Наблюдались лишь минимальные или умеренные реакции на слизистой и коже; серьезные нарушения приема пищи и последующие поздние побочные эффекты отсутствовали. Скорость роста опухоли была высокой, согласно источнику, прирост составлял 84 % в течение 12 месяцев. При сравнении результата после флэш-облучения с предыдущими исследованиями, в которых использовалась фракционированная ЛТ, отношение вероятности возникновения осложнений и эффективности лечения оказалось заметно выше при однократном воздействии флэш-терапией [8].

Третьим наблюдением, говорящим в пользу клинического внедрения, является эффективность флэш-терапии для лечения новообразований. Действительно, все имеющиеся в настоящее время данные указывают на то, что флэш-терапия является более эффективной по сравнению с обычной ЛТ для опухолей. Эффективность флэш-терапии относительно традиционной ЛТ была оценена на различных опухолях мышей (включая ксенотрансплантаты, ортотопические и трансгенные модели) рака молочной железы, легких, головы и шеи, рака яичников и рака головного мозга и показало значительное увеличение дифференциального эффекта между токсичностью нормальных тканей и опухолями [1, 14, 21]. В настоящее время изучается влияние фракционированной флэш-терапии на нормальные ткани.

Однако в этой области существуют по меньшей мере три проблемы, ограничивающие возможность использования флэш-терапии в лечебных целях:

<sup>3</sup> Препарат для профилактики гематотоксического действия, вызванного ДНК-связывающими химиотерапевтическими средствами; профилактики нефротоксического, нейротоксического и ототоксического действия [20].



1. понимание полной цепочки радиобиологических процессов;
2. технические ограничения;
3. безопасность внедрения в клиническое использование.

## 2. ФЛЭШ–ТЕРАПИЯ НА ПУЧКАХ ПРОТОНОВ

Линейные потери энергии (ЛПЭ) протонов максимальны при их торможении до энергий порядка 100 кэВ и ниже (рис. 1). Это приводит к образованию пика Брэгга (рис. 2, I). За ним величина дозы, передаваемой тканям, незначительна. Это преимущество протонной терапии оказывается полезным и при использовании пучков протонов во флэш–терапии.

В традиционной терапии протонами минимальная передача дозы на область объемом 1 л за 1 мин составляет 2 Гр. Мощность дозы при флэш–терапии возрастает до 40 Гр/с. Для достижения указанной мощности необходим высокий средний ток пучка протонов порядка 600 нА. Его значение зависит от облучаемого объема тканей. Эти токи вполне достижимы на современных ускорителях протонов (например, в циклотроне СОМЕТ ток пучка составляет 800 нА).

Увеличение мощности дозы не меняет форму кривой Брэгга. Возрастает лишь доза до пика Брэгга на входе в ткань. При планировании лучевой терапии можно учесть этот факт и избежать возрастания дозы на здоровых тканях и критических органах. Поэтому флэш–терапия на пучках протонов исследуется достаточно активно.

Во флэш–терапии на пучках протонов используют два различных подхода к формированию дозовых полей пучков: пассивный метод (passive dose delivery system, PDDS) использующий гребенчатые фильтры и активный метод сканирования карандашным пучком — (pencil beam scanning, PBS).

### 2.1. Пассивный метод.

В пассивном методе изменяют энергию протонов и вместо острого пика Брэгга (рис. 2, I) создают «плато» равномерной дозы (рис. 2, II). Такие установки используют систему двойного рассеяния. Обычно сначала используется первичный рассеиватель в виде тонкой металлической пластины, а затем вторичный рассеиватель с компенсатором поглощения энергии и модулятором энергии в виде гребенчатого фильтра [22, 23]. Например, сглаживание пучков без компенсационных фильтров в пассивном методе облучения, позволяет проводить лечение в 4 раза быстрее по сравнению со стандартными способами облучения [9]. При этом средняя мощность дозы составляет 0.5 Гр/с, а мгновенная мощность дозы в импульсе — более  $1.7 \times 10^4$  Гр/с [10]. По этим причинам метод пассивного сканирования карандашным пучком для флэш–терапии кажется предпочтительнее.

Это является и недостатком метода, так как коллиматоры и компенсаторы (болюсы) необходимо изготавливать индивидуально для каждого пациента. К недостаткам также можно отнести возрастание дозы от вторичных нейтронов из-за взаимодействия пучка с дополнительными устройствами.

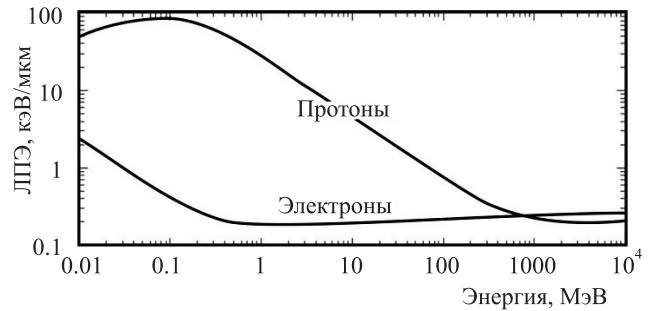


Рис. 1. Зависимость линейных потерь энергии электронами и протонами от их энергии

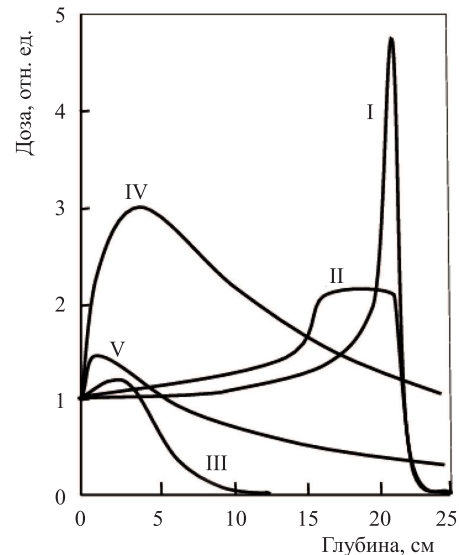


Рис. 2. Зависимость величины дозы от глубины проникновения в ткань для I — протонов (200 МэВ), II — модулированный пик Брэгга, III — электронов (22 МэВ), IV — высокоэнергетических фотонов (22 МэВ), V — излучения  $^{60}\text{Co}$

Для реализации метода «пассивного» флэш–облучения применена установка [24] со средней мощностью дозы 40 Гр/с и размером поля  $1.2 \times 1.2 \text{ см}^2$  с  $\sim 5\%$  однородностью пучка (рис. 3). Продолжительность облучения во флэш–экспериментах составляла доли секунды. На ней выполнены первые биологические эксперименты на мышах. Благодаря точному распределению дозы по глубине протонные пучки обеспечивают высокоприцельную доставку дозы, достаточно хорошую защиту подверженных риску органов и снижение интегральной дозы.

В работе [25] были проведены эксперименты по облучению опухолевых клеток пассивным методом. Принцип работы стенда облучения клеток, использованного в работе, основан на методе пассивного формирования распределения дозы за счет рассеяния протонов. Установка содержит систему двойного рассеяния, состоящую из первичного рассеивателя в виде тонкой медной пластины, фигурного вторичного рассеивателя с компенсатором поглощения энергии и модулятора энергии в виде гребенчатого фильтра. Первая пара формирующих устройств создает широкий однородный пучок протонов. Модулятор энергии формирует модифицированный пик Брэгга,

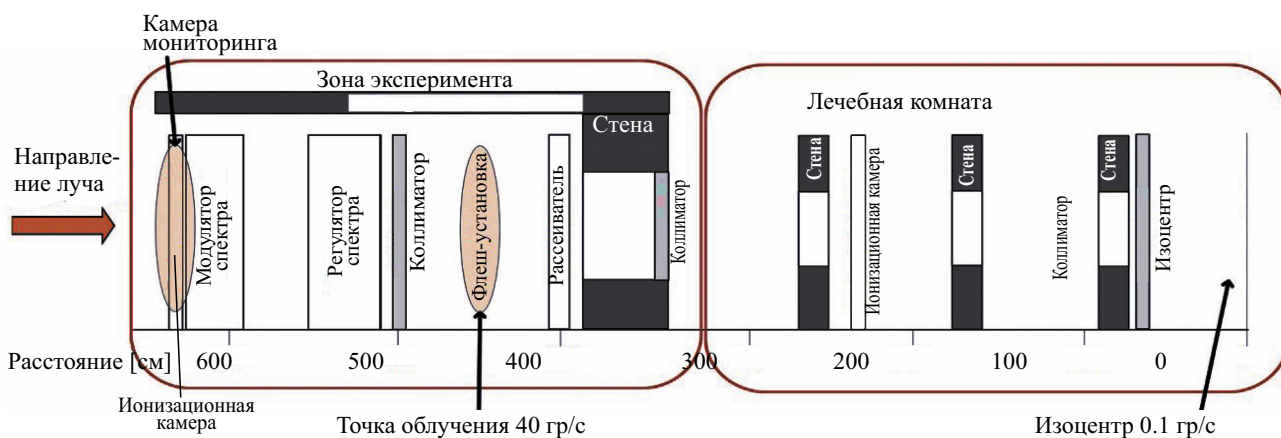


Рис. 3. Установка, используемая для осуществления флэш-облучения протонами: экспериментальная зона (слева), где расположены элементы для формирования пучка (модулятор спектра, регулятор спектра, рассеиватель), использовалась для эксперимента с высокой мощностью дозы. Бетонная стена отделяет экспериментальную зону от лечебной комнаты (справа). Источник пучка расположен слева, в 6.8 м от изоцентра. Ориентировочные мощности дозы в точке облучения и в изоцентре клинического помещения приведены для значения тока пучка 200 нА на выходе в циклотронах [23]

если требуется облучать образцы замедленными протонами в конце их пробега, где возрастает линейная передача энергии. Целиком эта система формирования создает в водном фантоме однородное дозовое распределение, которое охватывает несколько стандартных планшетов. В эксперименте использовали два вида опухолевых клеток: аденокарциному толстой кишки человека HT-29 и меланому человека Mel-x. В качестве здоровых клеток были выбраны лимфоциты периферической крови здоровых доноров. Доза во флэш-режиме составляла 4–47 Гр и в обычном — 4–12 Гр. Установлено, что для онкологических клеток (например, HT-29 клеток) наблюдается плавное и медленное снижение выживаемости клеток, а в диапазоне от 25 до 40 Гр количество клеток примерно одинаковое. Для клеток Mel-x также виден резкий спад их выживаемости до дозы 4 Гр, а в диапазоне от 5 до 25 Гр количество выживших клеток на 10 % меньше, чем у HT-29. Но после 25 Гр у Mel-x виден опять резкий спад выживаемости. Это говорит о меньшем пределе толерантных доз у Mel-x по сравнению с HT-29. Но, в силу спорности результатов по воздействию протонного излучения на лимфоциты, для полной уверенности необходим повтор экспериментов и использование нескольких видов анализа.

### 2.2. Метод активного сканирования карандашным пучком.

Метод активного сканирования карандашным пучком (рис. 4) эффективно используется на циклотронах, имеющих микроимпульсную структуру (микроимпульсы длиной 0.8 нс следуют с интервалом 10 нс) и высокую (среднюю) мощность дозы (60–100 Гр/с). С ростом скорости сканирования усложняется регулировка энергии между слоями объекта и дозиметрия пучка. В существующих системах клинического планирования расстояние между слоями энергии составляет порядка 3 мм для стандартного объема в 1 л (~ 30 энергетических слоев в литре тканей). Поэтому доставка флэш-протонов в каждый воксел объема происходит примерно за 3 мс. Для этого настройка магнитов должна происходить за миллисекунду. У других ускорителей частиц, имеющих

импульсный пучок, частота следования импульсов ниже и, следовательно, должны быть более высокие мгновенные мощности дозы в импульсе. Активный метод быстрого протонного облучения особенно важен для лечения подвижных опухолей.

В статье [26] описана разработка системы протонной флэш-терапии с контролем потока протонов в миллисекундном масштабе и установлением взаимосвязи интегральной дозы и временной структуры пучка. Такой ускоритель протонов с системой получения ярких пучков протонов может доставлять и стандартную дозу мощностью (0.5–1 Гр/с), и флэш-дозу мощностью (60–100 Гр/с). На этой установке были проведены эксперименты. В процессе флэш-облучения мишени использовался метод активного сканирования карандашным пучком, причем скорость сканирования варьировалась с целью обеспечения однородного распределения дозы в облучаемом объеме тканей. Вторичные фотоны, испускаемые в ядерных реакциях, измерялись с помощью детектора NaI. По анализу их спектров и угловых распределений обеспечивалась обратная связь в реальном времени и возникала возможность контролировать связь между временной структурой и интегральной дозой пучка. Показано, что протонная флэш-терапия при дозе облучения мишени 15 Гр и мощности дозы 94 Гр/с существенно снижает гибель пролиферирующих клеток в кишечнике по сравнению традиционной ПЛТс той же дозой и мощностью дозы 1 Гр/с. Исследования с облучением кишечника при дозе 18 Гр и мощности 63 Гр/с показали снижение почти до исходного уровня вероятности возникновения фиброза кишечника для флэш-терапии по сравнению с традиционной ПЛТ с мощностью дозы 0.71 Гр/с. При этом воздействие на злокачественные клетки оказалось одинаковым для стандартной и флэш-терапии.

О первом клиническом испытании на людях FAST-01 сообщается в [2]. В исследовании FAST-01, которое проводится в Детском медицинском центре больницы Цинциннати, уже приняли участие 10 пациентов. Пациенты, которые участвуют в исследовании, проходят строгий отбор:

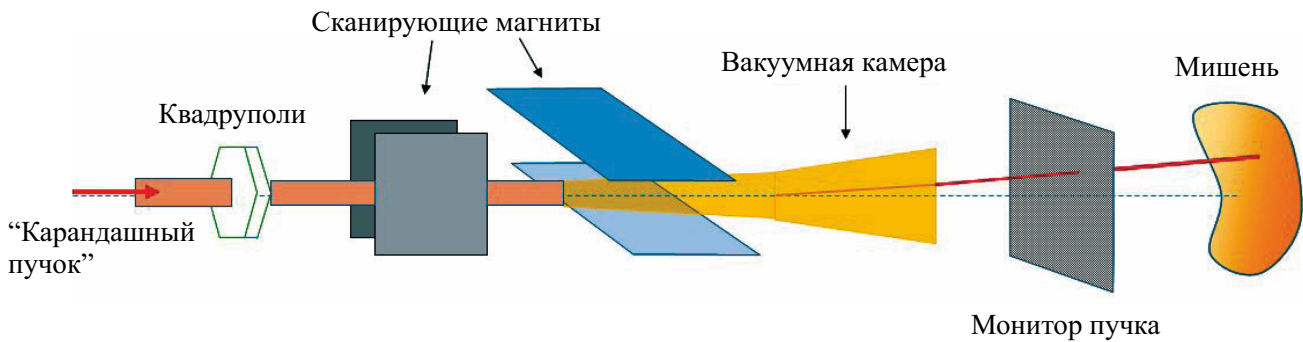


Рис. 4. Системы активного сканирования карандашным пучком в ПЛТ

1. возраст пациента не менее 18 лет;
2. пациент должен иметь до 3 метастазов;
3. размеры метастазов должны быть не более определенных размеров, чтобы можно было их лечить указанными размерами полей (7.5 см × 7.5 см, 7.5 см × 10 см, 7.5 см × 12 см, 7.5 см × 14 см, 7.5 см × 16 см, 7.5 см × 18 см, 7.5 см × 20 см) без перекрытия полей излучения;
4. ожидаемая продолжительность жизни пациента > 2 месяцев.

Дата начала исследования — 3 ноября 2020 г. Предполагаемая дата завершения — декабрь 2022 г. Это исследование предназначено для оценки возможности использования флэш-терапии в клинических условиях, а также оценки токсичности и обезболивания при лечении метастазов в костях конечностей (за исключением ступней, кистей рук, запястий). При облучении использовался протонный ускоритель Varian Pro Beam с возможностью доставки дозы от 40 до 120 Гр/с. Доставка дозы осуществлялась методом активного сканирования. Все пациенты с целью паллиативного лечения облучаются дозой 8 Гр за одну фракцию пучком протонов с максимальной энергией 250 МэВ. После лечения пациентов будут оцениваться болевые реакции, а также любые неблагоприятные побочные эффекты. В настоящее время ведется разработка последующих испытаний FAST-02.

Поэтому протонная флэш-терапия является перспективным методом лечения сложных опухолей (например, хордомы, хондросаркомы), в том числе в педиатрических случаях [27, 28]. Однако побочные эффекты лучевой терапии в настоящее время остаются серьезной проблемой даже для протонной лучевой терапии [27].

При использовании пучков протонов во флэш-терапии характерны ограничения на максимальный размер поля облучения. Для увеличения размера поля облучения, увеличивают ток пучка протонов (например, для поля размером 5 × 5 см<sup>2</sup> при мощности дозы 100 Гр/с в области плато модифицированной кривой Брэгга необходим ток пучка ~ 600 нА на входе в объект), что может быть проблематично из-за потерь частиц в системе транспортировки пучка от ускорителя до объекта.

### 2.3. Детекторы

Одна из основных проблем для практической реализации флэш-терапии связана с контролем дозы.

При облучении объекта ярким пучком ионизационные камеры не успевают регистрировать нарастающий поток частиц. Скорость счета частиц должна быть на порядки выше, а время между регистрируемыми частицами должно быть меньше 100 нс.

В условиях флэш-терапии ионизационные камеры становятся непригодными, поскольку эффект насыщения при регистрации числа частиц не позволяет зарегистрировать весь их поток при таких высоких дозах. Для этих целей применяют быстрые сцинтилляторы, например пластиковые, имеющие постоянную времени порядка нескольких наносекунд, а также полупроводниковые детекторы и пленки, например Gafchromic EBT3.

Используемые для определения дозы пучков протонов пленки Gafchromic EBT3, исследовались [24] путем сравнения калибровочных кривых для двух различных энергий пучка и трех положений установки пленок вдоль установки. Измерения проводились для протонов с энергией 138 МэВ с шириной модуляции пика Брэгга 6.5 МэВ и при энергии 198 МэВ в области пика Брэгга.

## 3. ФЛЭШ-ТЕРАПИЯ ЭЛЕКТРОНАМИ

По использованию пучков электронов во флэш-терапии выполнено за последнее десятилетие десятки работ [1, 3, 4, 7, 9, 14, 17, 18, 20, 28–38]. Отличие использования пучков электронов от пучков протонов заключается прежде всего в форме глубинного распределения дозы (рис. 2, III). С увеличением переданной дозы облучаемому объекту за максимумом в глубинном распределении дозы она будет возрастать пропорционально времени облучения. Этот факт относится к недостаткам метода, поскольку может привести к увеличению дозы на критические органы и ткани. Основной проблемой в данном методе является создание равномерности по всей площади поля облучения, так как увеличение размера поля приводит к уменьшению дозы в микрообъеме.

### 3.1. Эксперименты по флэш-терапии на пучке электронов

В линейных ускорителях, которые использовались в экспериментах по флэш-терапии на пучках электронов с энергиями 5-7 МэВ (исследовательский линейный ускоритель Института Кюри [39]) достигалась мощность дозы от 0.01 до 4000 Гр/с и выше. Для коллимации электронного пучка расширялся не толстой рассеивающей фольгой, а двумя



квадрупольными линзами. Такой пучок электронов рассеивался только на тонком титановом окне при выводе электронов из ускорительной секции. Это уменьшало потери интенсивности пучка и позволяло увеличить размер поля излучения.

Несколько действующих аппаратов [40] были использованы для проведения экспериментов. Например, для экспериментов на мелких животных был опробован клинический LINAC (модель Varian Clinac 21EX (Varian Medical Systems)), модифицированный для флэш-облучения. Оценивались характеристики поля в различных положениях, с модификацией и без модификации ускорителя, чтобы найти оптимальный размер поля, мощность дозы и градиент спада дозы. Наиболее эффективным для флэш-терапии органов мелких животных оказалось поле  $2 \times 2 \text{ см}^2$ . Дозиметрические измерения в настоящем исследовании проводились с помощью гальфхромной пленки EBT2, которая ранее показала себя практически не зависящей от энергии.

Также для проведения экспериментов по флэш-терапии на пучке электронов с энергией 6 МэВ был настроен ускоритель для интраоперационной лучевой терапии (ИОЛТ) Novac7 [41]. Длина импульса в пучке электронов на этих ускорителях составляет 2.5 мкс, а мгновенная мощность дозы  $D_{inst}$  и доза в импульсе  $D_p$  связаны соотношением

$$D_{inst} = 4 \cdot 10^5 D_p \left( \frac{\text{Гр}}{\text{с}} \right).$$

Для увеличения дозы в импульсе либо оставляют только корпус камеры монитора, либо снимают камеру монитора. Во втором случае приспособление ускорителя Novac7 для флэш-терапии оказывается простым. Однако модифицированные медицинские ускорители, где снимаются фильтры и камеры монитора не могут точно определять параметры пучка. Поэтому эффективность лечения на них не полностью подтверждена.

Основная масса исследований по эффективности флэш-терапии на пучках электронов были проведены в условиях *in vitro* [11, 17] в области высоких и сверхвысоких доз облучения, а в последние годы для этих целей применяли пучки электронов с энергией до 20 МэВ.

Однако были проведены и эксперименты *in vivo* [1, 14, 18], в которых были установлены существенные различия при изменении мощности дозы (и особенно продолжительности доставки). Однократное облучение грудной клетки мышей короткими импульсами электронов с энергией 4.5 МэВ при мощности дозы выше 40 Гр/с показало, что флэш-облучение было менее токсичным с точки зрения возникновения легочного фиброза, но было столь же эффективным, как и при классической ЛТ для ингибирования роста опухоли [1, 18]. Наблюдалось до 30% снижение фиброза легких, а также снижение частоты кожных дерматитов и улучшение общей выживаемости у мышей, получавших флэш-терапию, по сравнению с обычной ЛТ. Эксперименты [41] на пучках электронов с энергией 4–6 МэВ с мощностью дозы более 40 Гр/с и общей продолжительностью

облучения менее 200 мс, проведенные на различных животных и их органах, свидетельствуют об уменьшении побочных эффектов на здоровые ткани с сохранением эффективности разрушительного воздействия на опухоль.

На пучках электронов с энергией 10 МэВ и мощности дозы выше  $10^5$  Гр/с в течение одного импульса электронов, (с частотой 50 импульсов электронов в секунду) в сравнении с мощностью дозы  $10^3$  Гр/с также было установлено снижение интоксикации [12, 13, 19] нормальных тканей (например, некроза хвоста мышей).

Эксперименты, проведенные на различных животных и органах, продемонстрировали уменьшение побочных эффектов на здоровые ткани с сохранением эффективности разрушительного воздействия на опухоль за счет использования пучков электронов 4–6 МэВ при мощности дозы более 40 Гр/с при общей продолжительности облучения менее 200 мс.

Первый пациент был пролечен на установке Flash-knife в конце 2018 г. [42]. Флэш-радиотерапия выполнялась с использованием линейного ускорителя Oriatron 6e (eRT6) (PMB-Alcen, Франция), расположенного в университетской больнице Лозанны. Oriatron eRT6 представляет собой прототип линейного ускорителя с высокой дозой за импульс, доставляющий импульсный электронный пучок с энергией 5.6 МэВ. Этот аппарат отличается от клинического линейного ускорителя отсутствием стандартной системы контроля отпуска дозы. FLASH-RT заключается в подаче нескольких импульсов (обычно  $\leq 10$ ), и для обеспечения лечения и предотвращения потенциальных рисков, связанных с этой сверхбыстрой доставкой, была установлена система остановки, способная отслеживать импульсы. Система контроля и остановки пучка (номер детали PMB P207100003) основана на информации о токе на входе и выходе пучка для измерения количества импульсов. Абсолютная дозиметрия на линейном ускорителе eRT6 для флэш-мощностей была впервые разработана с использованием пассивных дозиметров. Для дозиметрии использовали радиохромные пленки, термолуминесцентные дозиметры (ТЛД) также были верифицированы, а недавно был успешно введена в эксплуатацию аланининовая<sup>4</sup> дозиметрия 75-летнего пациента с мультирезистентной CD30+ T-клеточной кожной лимфомой, диссеминированной по всей поверхности кожи. Локальная лучевая терапия ранее использовалась более 110 раз для лечения различных язвенных и болезненных кожных поражений, прогрессирующих, несмотря на системное лечение. Наиболее часто использовались схемы 20 Гр за 10 фракций или 21 Гр за 6 фракций, которые, как правило, могли контролировать поражения, учитывая радиочувствительность этой лимфомы. Однако переносимость кожи в целом была плохой, несмотря на относительно низкие использованные общие дозы лучевой терапии. На заживление

<sup>4</sup> Аланин представляет собой аминокислоту, образующую очень стабильный свободный радикал при воздействии ионизирующего излучения. В конечном итоге свободный радикал аланина дает ЭПР сигнал, который зависит от дозы облучения

поражения 3–4 см в диаметре могло потребоваться 3–4 месяца. Эта плохая переносимость была связана с диффузионной инфильтрацией опухоли и многократным лечением, полученным пациентом. Было высказано предположение, что флэш–терапия может предложить эквивалентную вероятность контроля над опухолью при меньшей токсичности для кожи. Флэш–облучение было проведено на участок кожи диаметром 3.5 см. Доза в 15 Гр была доставлена целевому объёму лечения за 90 мс. Дозиметрические измерения были выполнены с пленками GaFChromic и аланиновым дозиметром.

Через 3 недели, т.е. на пике реакций, наблюдалась эпителизация 1 степени (СТСАЕ v5.0) вместе с преходящим отеком 1 степени (СТСАЕ v5.0) в мягких тканях, окружающих опухоль. Клиническое обследование было проведено методом оптической когерентной томографии. На снимках не было отмечено уменьшения толщины эпидермиса, а также отсутствовали нарушения на базальной мембране с ограниченным увеличением васкуляризации. Параллельно ответ опухоли был быстрым, полным и длительным с коротким наблюдением в течение 5 месяцев.

Первое лечение человека флэш–терапией на пучках электронов было безопасным и с благоприятным исходом как на нормальной коже, так и на опухоли.

### 3.2. Дозиметрия пучков электронов

Для дозиметрии пучков электронов, также не подходят ионизационные камеры, необходимо использовать полупроводниковые детекторы или радиохромные пленки EBТ2 [40]. Полупроводниковые детекторы, однако, имеют конечное время жизни при высоких дозах облучения вследствие роста числа радиационных дефектов. Поэтому полупроводниковые детекторы эффективны для детектирования электронов лишь на нижних пределах мощностей флэш–терапии. А эффективность пленки EBТ2 практически не зависит от энергии электронов в диапазоне от 1 до 100 МэВ и мощности дозы до  $9.0 \times 10^{12}$  Гр/с (максимальная мощность дозы на импульс  $1.7 \times 10^6$  Гр/с), как показано в исследованиях [34, 43, 44]. Поэтому для этого типа экспериментов пленки являются оптимальными.

## 4. ФЛЭШ–ТЕРАПИЯ НА ПУЧКАХ ФОТОНОВ

Отличительной характеристикой пучков фотонов от пучков электронов и протонов является медленный спад дозы в зависимости от глубины проникновения пучка фотонов в биологическую ткань (рис. 2, IV), причем и при низких энергиях фотонов из радиоактивных источников  $Co^{60}$  (рис. 2, V). Этот факт относится к недостаткам метода, поскольку может привести к передозировке на критических органах и тканях.

На современных ускорителях электронов, действующих как в научных, так и в медицинских учреждениях, для пучков фотонов предложены и реализованы технические методы повышения мгновенной мощности дозы более чем на четыре порядка по сравнению с обычной фотонной лучевой терапией.

Это позволило провести экспериментальные исследования действия на обычные ткани и раковые опухоли высокоинтенсивных (ярких) пучков фотонов.

Флэш–эффект был получен на пучке фотонов в Европейском центре синхротронного излучения (ESRF) [15].

Для создания установки, способной создавать флэш–пучок тормозных фотонов увеличивали мощность ускорителя примерно в 100 раз по сравнению с мощностью ускорителя для получения флэш–эффекта на пучках электронов [14].

Исследовалась возможность флэш–облучения на медицинском ускорителе Varian Clinac 21EX как в обычном режиме, так и после модернизации. В клиническом режиме была достигнута средняя мощность дозы 74 Гр/с, а мощность дозы после настройки превысила 900 Гр/с. Средняя мощность дозы по всему объему толщиной 2 см при размере поля  $4 \times 4$  см<sup>2</sup> на глубине 1 см с 90%-й однородностью составила 220 Гр/с. Таким образом, на медицинском ускорителе [34, 43, 44] после настройки флэш–режима облучения был получен пучок фотонов с мощностью дозы, превышающей 200 Гр/с. Такие пучки эффективны для экспериментов на мелких животных.

Однако пучки тормозных фотонов из радиоактивных гамма–источников  $Co^{60}$  в диапазоне мегавольтных энергий, к сожалению, дают неоднородное распределение дозы на облучаемых органах мелких животных.

Анализ проведенных экспериментальных данных и сложности технических устройств при модернизации ускорителей показывает, что пучки электронов предпочтительнее фотонов. Интенсивность пучка фотонов ниже примерно на два порядка, чем у пучка электронов. Это связано с потерями энергии в тормозной мишени. Кроме того, профиль глубинной дозы электронов лучше, чем профиль фотонов при облучении мелких животных. Это приводит к лучшей однородности пучка электронов, используемого для флэш–терапии.

Однако количество медицинских линейных ускорителей, настроенных на использование в лучевой терапии пучков тормозных фотонов более двенадцати тысяч. Поэтому модернизация ряда таких ускорителей позволила бы реально использовать флэш–метод для клинического облучения больных. В этой связи экспериментальное исследование флэш–метода на пучках фотонов является весьма актуальным и реально реализуемым на практике.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Флэш–терапия является потенциально эффективным инструментом лучевой терапии. Помимо прочего, такие органы, как легкие, постоянно двигаются, и пациентам трудно лежать неподвижно даже в течение нескольких минут. Флэш–терапия может осуществить сеанс облучения за секунды. Таким образом можно уменьшить как длительность одного сеанса, так и общее их число. Поэтому развитие флэш–терапии может стать новой ветвью радиационной онкологии, применяющей эти технологии для лечения человека.



Учитывая широкую распространенность клинических линейных ускорителей и относительную простоту их модификации, это может стать реальным инструментом лечения опухолей во многих странах.

Несмотря на то, что в настоящее время мало ускорителей способно получать мощность дозы 50 Гр/с, современные технические возможности модернизации ускорителей электронов и протонов позволяют достигнуть мощности дозы вплоть до 200 Гр/с.

Для ускорителей протонов, технически адаптированных под исследования флэш-облучения мелких животных, установлено существование флэш-эффекта при мощности дозы порядка 40 Гр/с.

Проведенные эксперименты на пучках фотонов, электронов и протонов приводят к некоторым важным выводам по развитию флэш-терапии и использованию этого эффекта в клинической практике. Одним из таких наблюдений является обеспечение эффективного противоопухолевого эффекта для ряда видов животных (например, данио-рыбок, мышей, мини-свинок, кошек и других мелких животных). Исследования показали, что флэш-терапия значительно снижает побочные эффекты в нормальных тканях по сравнению с такой же переданной дозой в обычной ЛТ. Так увеличение дозы при флэш-терапии в 1.36 раза, по сравнению с дозой, доставленной обычным способом, не приводит к дополнительным побочным эффектам. Эффективное уничтожение клеток опухоли происходит при хорошем сохранении нормальных тканей. Причем предполагается рост терапевтического интервала между нормальными тканями и опухолями. Это подтверждено для различных опухолей мышей: рака молочной железы, легких, головы и шеи, рака яичников и рака головного мозга.

Лечение первых пациентов с использованием флэш-терапии было проведено как на пучках протонов, так и на пучках электронов. Первое лечение человека флэш-терапией на пучках электронов было безопасным и с благоприятным исходом как на нормальной коже, так и на опухоли. Однако клиническое испытание на людях FAST-01 на пучках протонов активно продолжается.

Метод флэш-терапии на разных пучках частиц представляется достаточно оригинальным и, возможно, имеющим практический выход в будущем. Однако для этого много вопросов остается невыясненными. Анализ проведенных экспериментальных данных позволяет обратить внимание на проблемы получения высокой мощности дозы для флэш-терапии: создание ярких пучков, снижение потерь интенсивности в элементах ускоряющей секции и головке ускорителя, увеличение диапазона изменения поля пучка и создание системы дозиметрии для пучков высокой мощности дозы. Поэтому экспериментальные исследования влияния фракционированной флэш-терапии на опухолевые и нормальные ткани будут продолжаться еще многие годы.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Favaudon V., Caplier L., Monceau V., Pouzoulet F., Sayarath M., Fouillade C. et al. // *Sci. Transl. Med.* 2014. 6.
2. FlashForward Consortium: [сайт]. [1999-2021] URL: <https://www.varian.com/about-varian/research/flashforward-consortium> (дата обращения 03.11.2021).
3. Jaccard M., Durbin M.T., Petersson K., Germond J.F., Liger P., Vozenin M.C. et al. // *Med. Phys.* 2018. 45. P. 863.
4. Bourhis J., Overgaard J., Audry H., Ang K.K., Saunders M., Bernier J. et al. // *Lancet.* 2006. 368. P. 843.
5. Nutting C.M., Morden J.P., Harrington K.J., Urbano T.G., Bhide S.A., Clark C. et al. // *Lancet Oncol.* 2011. 12. P. 127.
6. Yang M., Timmerman R. // *Semin. Radiat. Oncol.* 2018.
7. Harrington K.J. // *Clin. Cancer. Res.* 2018.
8. Vozenin M.C., De Fornel P., Petersson K., Favaudon V., Jaccard M., Germond J.F. et al. // *Clin. Cancer Res.* 2019. 25. P. 35.
9. Lohse I., Lang S., Hrbacek J. et al. // *Radiother. Oncol.* 2011. 101. P. 226.
10. Ling C.C., Gerweck L.E., Zaider M. et al. // *Radiother. Oncol.* 2010. 95. P. 261.
11. Auer S., Hable V., Greubel C. et al. // *Radiother. Oncol.* 2011. 6. P. 139.
12. Hornsey S., Alper T. // *Nature.* 1966. 210. P. 212
13. Field S.B., Bewley D.K. // *Int. J. Radiat. Biol. Relat. Stud. Phys. Chem. Med.* 1974. 26. P. 259.
14. Montay-Gruel P., Petersson K., Jaccard M. et al. // *Radiother. Oncol.* 2017. 24. P. 365.
15. Vozenin M.C., Bouchet A., Serduc R., Bailat C., Patin D., Bourhis J. et al. // *Radiother. Oncol.* 2018. 129. P. 582.
16. Loo B.W., Schuler E., Lartey F.M., Rafat M., King G.J., Trovati S. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol.* 2017. 98. E16.
17. Rafat M., Bazalova M., Palma B.A. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2014. 90. S790.
18. Fouillade C., Favaudon V., Vozenin M.C. et al. // *Bull. Cancer.* 2017. 104. P. 380.
19. Hendry J.H., Moore J.V., Hodgson B.W., Keene J.P. // *Radiat. Res.* 1982. 92. P. 172.
20. Bourhis J., Blanchard P., Maillard E., Brizel D.M., Mousas B., Buentzel J. et al. // *J. Clin. Oncol.* 2011. 29. P. 2590.
21. Epp E.R., Weiss H., Djordjevic B., Santomaso A. // *Radiat. Res.* 1972. 52. P. 324.
22. Akagi T., Higashi A., Tsugami H. et al. // *Phys. Med. Biol.* 2003. 48. P. N301.
23. Greillot L., Stock M., Vatnitsky S. // *Phys. Med. Biol.* 2015. 60. P. 7985.
24. Patriarca A., Fouillade C., Auger M. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2018. 102. P. 619.
25. Акулиничев С.В., Боженко В.К., Гаврилов Ю.К. и др. // *Изв. РАН. сер. физ.* 2020.
26. Diffenderfer E., Verginadis I., Kim M., Shoniyozov K. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2019.
27. Indelicato D.J., Merchant T., Laperrriere N. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2016. 96. P. 387.
28. Feuvret L., Bracci S., Calugaru V. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2016. 95. P. 312.
29. Loo B.W., Schuler E., Lartey F.M., Rafat M., King G.J., Trovati S. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol.* 2017. 98. E16.
30. Hornsey S., Bewley D.K. // *Int. J. Radiat. Biol. Relat. Stud. Phys. Chem. Med.* 1971. 19. P. 479.
31. Karzmark C.J., Nunan C.S., Tanabe E. *Medical electron accelerators.* New York: McGraw-Hill, Health Professions Division; 1993.
32. Chao T., Chen A., Tu S. et al. // *Phys. Med. Biol.* 2009. 54. P. 5847.
33. Thebaut J. *Measurement Driven, Electron Beam Modeling and Commissioning for a Monte Carlo*

- Treatment Planning System With Improved Accuracy. Montreél, Québec Canada: McGill Library and Collections, 2009.
34. Arjomandy B., Taylor R., Anand A. et al. // *Med. Phys.* 2010. **37**. P. 1942.
  35. Podgorsak E.B. Radiation Physics for Medical Physicists, 2nd ed. In: Greenbaum E, Aizawa M., Andersen O.S., et al., ed. *Biological and Medical Physics Biomedical Engineering*. Berlin: Springer-Verlag; 2010.
  36. Rustgi S.N., Working K.R. // *Med. Dosim.* 1992. **17**. P. 107.
  37. Rashid H., Islam M.K., Gaballa H. et al. // *Med. Phys.* 1990. **17**. P. 710.
  38. Bazalova-Carter M., Qu. B., Palma B. et al. // *Med. Phys.* 2015. **42**. P. 2615.
  39. Di Martino F., Barca P., Barone S., Bortoli E. et al. // *Front. Phys.* 2020.
  40. Schuler E., Trovati S., King G. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2017. **97**. P. 195.
  41. Felici G., Barca P., Barone S., Bortoli E. et al. // *Front. Phys.* 2020.
  42. Bourhis J., Jeanneret-Sozzi W., Gonzalves P., Gaide O. et al. // *Radiother. Oncol.* 2019.
  43. Chiu-Tsao S.T., Ho Y, Shankar R. et al. // *Med. Phys.* 2005. **32**. P. 3350.
  44. Bazalova-Carter M., Liu M., Palma B. et al. // *Med. Phys.* 2015. **42**. P. 1606.

### The Development of Flash Radiotherapy for Treatment of Oncologic Diseases

E.N. Lykova<sup>a</sup>, A.P. Chernyaev<sup>b</sup>, S.K. Korotkikh<sup>c</sup>

*Department of physics of accelerators and radiation therapy, Faculty of Physics, Lomonosov Moscow State University. Moscow 119991, Russia*

*E-mail: <sup>a</sup>iv-kate@yandex.ru, <sup>b</sup>a.p.chernyaev@yandex.ru, <sup>c</sup>sonya12k34@mail.ru*

This paper presents an overview of current experiments and calculations on a new method of radiation therapy, that is, flash radiotherapy. This method involves an increase of the average dose rate to 40 Gy/s and higher, thus providing better protection of healthy tissue compared to conventional radiotherapy. This article analyzes the results of recent experiments on flash radiotherapy with proton beams, electrons, and bremsstrahlung radiation. It also describes technical problems of achieving high dose rates and the possible ways to solve them. Flash radiotherapy with different particles appears to be promising and probably will be applied in the future. However, there are still many issues that should be solved before applying it for medical purposes.

*Keywords:* flash radiotherapy with proton, electron, photon beams, radiotherapy, nuclear physics methods in medicine.

PACS: 87.53.Tf, 87.53.bd, 87.53.Da.

*Received 29 September 2021.*

English version: *Moscow University Physics Bulletin. 2022. 77, No. 1. Pp. 1–10.*

#### Сведения об авторах

1. Лыкова Екатерина Николаевна — канд. физ.-мат. наук, ассистент, мл. науч. сотрудник; e-mail:iv-kate@yandex.ru.
2. Черняев Александр Петрович — доктор физ.-мат. наук, профессор, зав. кафедрой; e-mail:a.p.chernyaev@yandex.ru.
3. Коротких Софья Константиновна — студентка; e-mail:sonya12k34@mail.ru.